

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :

A61K 31/195

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/13060

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

18. Mai 1995 (18.05.95)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03741

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. November 1994
(11.11.94)(30) Prioritätsdaten:
P 43 38 793.4 12. November 1993 (12.11.93) DE(71)(72) Anmelder und Erfinder: FRÖLICH, Jürgen, C. [DE/DE];
Röhrichtweg 11, D-30559 Hannover-Kirchrode (DE).
BÖGER, Rainer, H. [DE/DE]; Rethner Kirchweg 18,
D-30880 Laatzen (DE).(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Postfach 86 07 67, D-81634
München (DE).(81) Bestimmungsstaaten: europäisches Patent (AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**Veröffentlicht***Mit internationalem Recherchenbericht.**Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.*

(54) Title: L-ARGININE AND ANALOGUES AS THROMBOCYTE AGGREGATION INHIBITORS

(54) Bezeichnung: L-ARGININ UND ANALOGE ALS THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER

(57) Abstract

The invention relates to the use of L-arginine and its derivatives as thrombocyte aggregation inhibitors in the treatment of peripheral and central circulation disturbances and organ rejection. These compounds can alleviate the symptoms produced by these conditions.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft den Einsatz von L-Arginin und seinen Derivaten als Thrombozytenaggregationshemmer zur Behandlung von peripheren und zentralen Durchblutungsstörungen sowie der Transplantatabstoßung. Diese Verbindungen sind in der Lage, die Symptome dieser Erkrankungen zu bessern.

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

L-Arginin und Analoge als Thrombozytenaggregationshemmer

Die Erfindung betrifft den Einsatz von L-Arginin und seinen Derivaten als Thrombozytenaggregationshemmer zur Behandlung von peripheren und zentralen Durchblutungsstörungen sowie der Transplantatabstoßung. Diese Verbindungen sind in der Lage, die Symptome dieser Erkrankungen zu bessern.

Durchblutungsstörungen treten einmal als periphere arterielle Verschlusskrankheit auf, bei der arterielle Blutgefäße durch Einlagerungen von Kalk und Cholesterin starr und eng werden. Als Konsequenz der daraus resultierenden Mangeldurchblutung kommt es insbesondere bei Belastung zu Schmerzen in den mit Sauerstoff unterversorgten Muskeln, zu Ulcera, Gangrän und Amputation. Diese Vorgänge können auch das Herz betreffen und führen dann zur Angina pectoris. Im Gehirn können Schwindel und Tinnitus Ausdruck einer Durchblutungsstörung sein. Aber auch durch weitere, bisher unbekannte Ursachen kann es zu Durchblutungsstörungen kommen. So gibt es das

1 Raynaud-Syndrom und andere Durchblutungsstörungen der oberen-
Extremität und an anderen Lokalisationen, bei denen die Man-
geldurchblutung zu Schmerzen und Unterversorgung des Gewebes
5 bis hin zur Nekrose führt. Nach Transplantation gibt es Si-
tuationen, in denen das transplantierte Organ nach zunächst
guter Versorgung immer schlechter durchblutet wird, bis es
schließlich seine Funktion aufgibt.

10 In der EP-A-546 796 und WO 91/07188 wird die Verwendung von
L-Arginin zur Behandlung von Hypercholesterinämie beschrie-
ben, Wirkungen des Arginins, die nach Monaten eintreten. Des
weiteren wird in der EP-A-441 119 die vasodilatorische
Wirkung von L-Arginin beschrieben und somit seine Eignung
15 zur Behandlung von Erkrankungen mit hohem Gefäßwiderstand.

Es ist bekannt, daß L-Arginin die Durchblutung der Beinarte-
rie bei Normalprobanden erhöhen kann (R.H. Böger, S.M. Bode-
Böger, D. Tsikas, J.C. Frölich, Intravenous L-arginine
20 induces nitric oxide formation and increases peripheral
arteriolar blood flow in humans, Endothelium 1993; 1
(Suppl.), S. 84). Dies wird in Zusammenhang gebracht mit
einer vermehrten Synthese von Stickstoffmonoxid (NO), wel-
ches ein Vasodilator ist. Es ist jedoch bekannt, daß einfa-
che Vasodilatoren wie Hydralazin die oben genannten Krank-
25 heitsbilder nicht positiv beeinflussen.

Der Erfindung liegt die Beobachtung zugrunde, daß L-Arginin
nicht nur die Durchblutung bei Normalprobanden erhöht, son-
dern noch weitere Wirkungen entfaltet. Es wurde gefunden,
30 daß die Verabfolgung von L-Arginin die
Thrombozytenaggregation bei Normalprobanden hemmt und die
Konzentration von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP)
erhöht (Beispiel 1).

35 Damit ist eine wesentliche Unterscheidung zu einer reinen
Vasodilatation gegeben und eine Ähnlichkeit zu PGE₁ herge-
stellt, welches zur Zeit für die Behandlung der arteriellen
Verschlußkrankheit eingesetzt wird und ebenfalls

1 vasodilatierend und thrombozytenaggregationshemmend wirkt
(J.R. Weeks, N. Chandra Sekhar, D.W. Ducharme. Relative
activity of prostaglandin E₁, A₁, E₂ und A₂ on lipolysis,
5 platelet aggregation, smooth, muscle and the cardiovascular
system. J. Pharm. Pharmac., 21 (1969), 103-108).

Den Thrombozyten kommt bei der Entstehung und Fortentwick-
lung von Gefäßschäden organischer und funktioneller Art eine
wichtige Rolle zu, weil sie nach ihrer Aktivierung eine
10 große Anzahl von Mediatoren freisetzen. Darüber hinaus hat
sich gezeigt, daß möglicherweise noch andere Mechanismen
eine Rolle spielen können, die zwar im Tierversuch, jedoch
noch nicht beim Menschen nachgewiesen sind. So kann L-Argi-
nin die Ansammlung von Zellen im infarzierten Gewebe verhin-
15 dern (K.Nakanishi, J. Vinten-Johansen, D.J. Lefer, Z. Zhao,
W.C. Fowler, D.S. McGee, W.E. Johnston: Intracoronary L-
arginine during reperfusion improves endothelial function
and reduces infarct size. Am. J. Physiol., 263 /1992),
H1650-H1658). Bei der Abstoßungsreaktion von Transplantaten
20 kommt es gleichfalls zur Einwanderung von Zellen (Makroph-
agen, Granulozyten, Lymphozyten) sowie zur Ablagerung von
Thrombozyten in den Gefäßwänden, die dadurch verengt werden.

L-Arginin hat gegenüber PGE₁ bei den genannten Indikationen
25 erfindungsgemäß wesentliche Vorteile:

1. Bei der Infusion von L-Arginin gibt es keine lokale Rö-
tung und Schmerzen. Diese unerwünschte Wirkung tritt bei
PGE₁ oft auf und ist insbesondere bei para-venöser oder
30 paraarterieller Infusion sehr schmerzhaft.
2. L-Arginin kann auch oral zugeführt werden und entfaltet
dabei seine Wirkungen (W.E. Smoyer, B.H. Brouhard, D.K.
Rassin, L. LaGrone: Enhanced GFR response to oral versus
intravenous arginine administration in normal adults. J.
35 Lab. Clin. Med. 118 (1991), 166-175). PGE₁ kann nach
oralen Gabe nicht im Gefäßsystem wirksam werden, weil es
im Magen-Darm-Trakt weitestgehend zerstört wird.

1

Diese unterschiedlichen Wirkungen wurden in eigenen Untersuchungen an Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen offenbar (Beispiel 2).

5

10

15

Entsprechend der vorliegenden Erfindung ist L-Arginin oder ein Prodrug, Salz oder sonstiges Derivat geeignet zur Behandlung von Durchblutungsstörungen, insbesondere zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, von Durchblutungsstörungen des ZNS, des Tinnitus, bei Hörsturz, von Durchblutungsstörungen bei M. Raynaud oder Raynaud-Syndrom, von Durchblutungsstörungen bei Kollagenerkrankungen, von Durchblutungsstörungen nach Transplantation, von Durchblutungsstörungen als Ursache von Impotentia coeundi und Haarwuchsstörungen.

20

25

Die Herstellung von Arginin erfolgt nach allgemein bekannten Verfahren.

Die Herstellung von Arzneimitteln aus Arginin erfolgt nach bekannten Verfahren die Darreichungsformen zur parenteralen Gabe beinhalten gelöste Formen, in Liposomen zubereitete Formen und feste Formen mit Lösungsmittel. Zur oralen Gabe sind Tabletten, Kapseln und Zubereitungen mit retardierter Freisetzung geeignet. Desgleichen können Arginin-haltige Zubereitungen wie Salben, Cremes und Liquida zur lokalen Applikation, z.B. bei Ulcus cruris oder bei Haarwuchsstörungen, hergestellt werden.

30

Geeignete Formen des Arginins sind seine Salze wie Arginin-HCl, -aspartat, -nitrat, -phosphat etc.. Geeignete Formen des Arginins sind auch Substanzen, die als Prodrug erst im Körper zu Arginin metabolisiert werden, wie z.B. Citrullin.

35

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung.

1

Beispiel 1

5

10

15

20

25

L-Arginin wurde in einer Dosis von 30 g an 10 Normalprobanden in Form einer 30minütigen intravenösen Infusion verabfolgt. Der Blutfluß in der A. femoralis wurde mit Hilfe eines Image-directed Duplex Ultrasound Systems (Diasonics Inc., CA. USA) erfaßt. Er stieg um 43,5 % an ($p < 0,02$). Dies war bedingt durch eine Zunahme der Flußgeschwindigkeit und nicht durch eine Zunahme des Gefäßdurchmessers. Die Ausscheidung von cGMP im Urin stieg im Vergleich zur Kontrollphase vor Beginn der Infusion um 65 % während der Arginin-Infusion an ($p < 0,05$). Während der Infusion des Lösungsmittels für Arginin, die an einem anderen Tag durchgeführt wurde, stieg die Konzentration von cGMP lediglich um 25,1 % an, während der Blutfluß in der A. femoralis unverändert blieb. Die Differenz der Ausscheidung von cGMP zwischen der Arginin- und der Lösungsmittelinfusion war statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Vor der Infusion und am Ende der Infusion wurde thrombozytenreiches Plasma hergestellt und die Thrombozytenaggregation nach Born im Aggregometer nach Stimulation mit ADP ($2 \mu\text{M}$) bestimmt. Es zeigte sich, daß die Aggregation durch Arginin signifikant im Vergleich zu Lösungsmittel gehemmt wurde ($p < 0,05$) (Fig. 1).

Beispiel 2

30

35

Zwei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit beider Unterschenkel (Grad III nach Fontaine) erhielten eine intravenöse Infusion von 30 g L-Arginin an einem Tag und eine Infusion von $40 \mu\text{g}$ PGE_1 (Prostavasin®) an einem anderen Tag. Der Blutfluß in der A. femoralis stieg in beiden Fällen am Ende der Infusion um etwa 50 % an. Im Fall von PGE_1 kam es zu heftigen Schmerzen an der Infusionsstelle und im Verlauf der Vene. Arginin wurde ohne jede Nebenwirkung, ebenso wie durch die in Beispiel 1 zitierten 10 Normalprobanden, vertragen.

1

p a t e n t a n s p r ü c h e

5

10

15

20

25

30

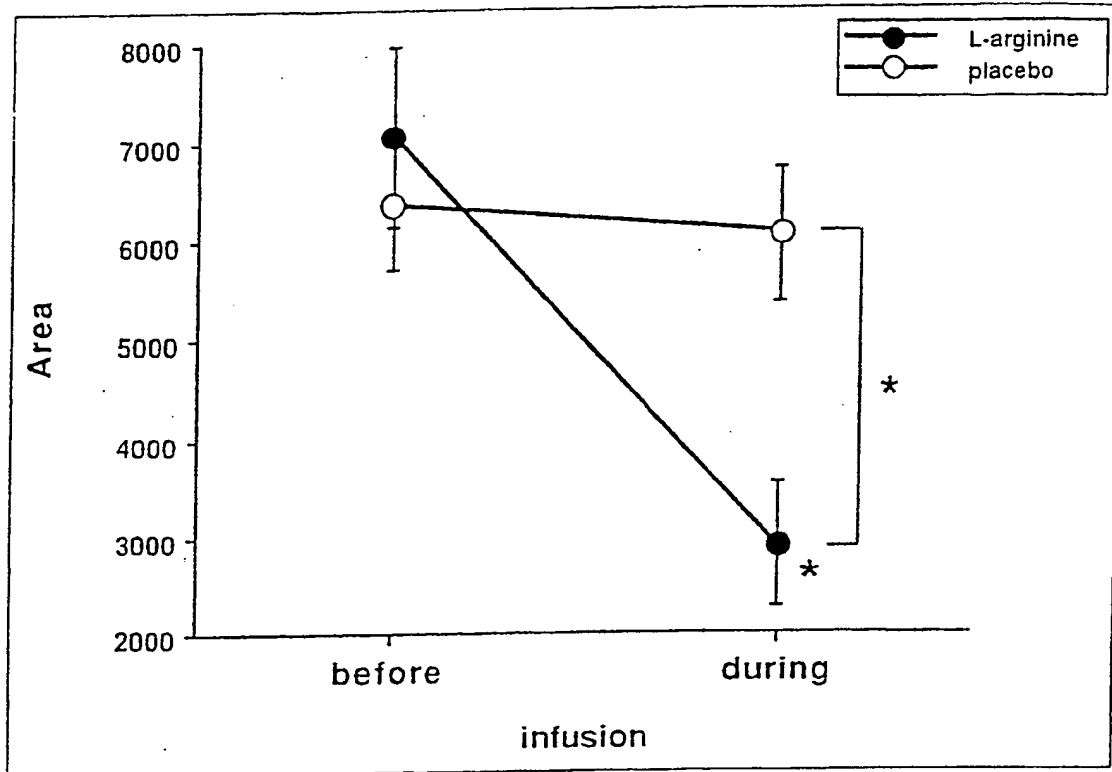
35

1. Verwendung von L-Arginin als Thrombozytenaggregationshemmer.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Durchblutungsstörungen des zentralen Nervensystems mit oder ohne Tinnitus und/oder Hörsturz.
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Morbus Raynaud und Raynaud-Syndrom.
5. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Impotentia coeundi.
6. Verwendung gemäß Anspruch 1 zur Verbesserung der Funktion und Überlebenszeit eines Transplantats.

Fig. 1

1/1

Plättchenaggregation nach Stimulation mit $2\mu\text{M}$ ADP bei 10 Normalprobanden.



(jeweils N = 10; * $p < 0.05$)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/03741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NUTRITION (UNITED STATES), SEP-OCT 1992, VOL. 8, NO. 5, PAGE(S) 371, Das UN 'L-arginine, nitric oxide and collagen vascular diseases: a potential relationship? [letter]' see the whole document	1,2,4
X	Z KARDIOL (GERMANY), 1991, VOL. 80 SUPPL 5, PAGE(S) 3-6, Schrör K 'Endotheliale Faktoren und Thrombozytenfunktion.' see the whole document	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 1995

Date of mailing of the international search report

7.03.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stierman, B

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,0	<p>ENDOTHELIUM, vol.1, October 1993 page S84 R.H. BÖGER ET AL. 'Intravenous L-arginine induces nitric oxide formation and increases peripheral arteriolar blood flow in humans' cited in the application see abstract</p> <p>---</p>	2
X	<p>AM J PHYSIOL (UNITED STATES), NOV 1992, VOL. 263, NO. 5 PT 2, PAGE(S) H1632-5, MORIKAWA E ET AL 'L-arginine decreases infarct size caused by middle cerebral arterial occlusion in SHR.' see the whole document</p> <p>---</p>	1,3
X	<p>BR J PHARMACOL (ENGLAND), DEC 1992, VOL. 107, NO. 4, PAGE(S) 905-7, MORIKAWA E ET AL 'L-arginine dilates rat pial arterioles by nitric oxide-dependent mechanisms and increases blood flow during focal cerebral ischaemia.' see the whole document</p> <p>---</p>	3
X	<p>INT J CLIN LAB RES (GERMANY), 1991, VOL. 21, NO. 2, PAGE(S) 202-3, AGOSTONI A ET AL 'L-arginine therapy in Raynaud's phenomenon?' see the whole document</p> <p>---</p>	4
X	<p>N ENGL J MED (UNITED STATES), JAN 9 1992, VOL. 326, NO. 2, PAGE(S) 90-4, RAJFER J ET AL 'Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission.' see the whole document</p> <p>---</p>	5
P,X	<p>INT J IMPOT RES (ENGLAND), MAR 1994, VOL. 6, NO. 1, PAGE(S) 33-5;DISCUSSION 36, ZORGNIOTTI AW ET AL 'Effect of large doses of the nitric oxide precursor, L-arginine, on erectile dysfunction.' see the whole document</p> <p>---</p>	5
X	<p>CARDIOSCIENCE (ITALY), SEP 1991, VOL. 2, NO. 3, PAGE(S) 161-5, DONI MG ET AL 'Nitrovasodilators and cGMP inhibit human platelet activation.' see abstract</p> <p>---</p>	1-6

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No

PCT/EP 94/03741

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	26TH ANNUAL MEETING OF THE ASN (AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY), BOSTON, MASSACHUSETTS, USA, NOVEMBER 14-17, 1993.; & J AM SOC NEPHROL., VOL. 4, NO. 3, PAGE(S) 960, 1993. RUILOPE L M ET AL 'EFFECT OF IV L ARGININE L-ARG ON RENAL FUNCTION IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS TX TREATED WITH CYCLOSPORINE CYA' see abstract ---	6
P,X	CIRCULATION (UNITED STATES), APR 1994, VOL. 89, NO. 4, PAGE(S) 1615-23, DREXLER H ET AL 'Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients. Relation to vessel wall morphology.' see the whole document ---	6
X	EP,A,0 441 119 (LEVERE, R.D. ET AL.) 14 August 1991 cited in the application see the whole document ---	2-4
X	EP,A,0 546 796 (AJINOMOTO CO., INC.) 16 June 1993 cited in the application see the whole document ---	2,3
P,X	DE,A,43 05 881 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO KG) 3 March 1994 see the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03741

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0441119	14-08-91	US-A- 5217997	08-06-93
EP-A-0546796	16-06-93	JP-A- 5163139	29-06-93
DE-A-4305881	03-03-94	WO-A- 9418966	01-09-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03741

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/195

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NUTRITION (UNITED STATES), SEP-OCT 1992, VOL. 8, NO. 5, PAGE(S) 371, Das UN 'L-arginine, nitric oxide and collagen vascular diseases: a potential relationship? [letter]' siehe das ganze Dokument ---	1,2,4
X	Z KARDIOL (GERMANY), 1991, VOL. 80 SUPPL 5, PAGE(S) 3-6, Schrör K 'Endotheliale Faktoren und Thrombozytenfunktion.' siehe das ganze Dokument --- -/--	1,2



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. März 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17.03.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stierman, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,0	<p>ENDOTHELIUM, Bd.1, Oktober 1993 Seite S84 R.H. BÖGER ET AL. 'Intravenous L-arginine induces nitric oxide formation and increases peripheral arteriolar blood flow in humans' in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung ---</p>	2
X	<p>AM J PHYSIOL (UNITED STATES), NOV 1992, VOL. 263, NO. 5 PT 2, PAGE(S) H1632-5, MORIKAWA E ET AL 'L-arginine decreases infarct size caused by middle cerebral arterial occlusion in SHR.' siehe das ganze Dokument ---</p>	1,3
X	<p>BR J PHARMACOL (ENGLAND), DEC 1992, VOL. 107, NO. 4, PAGE(S) 905-7, MORIKAWA E ET AL 'L-arginine dilates rat pial arterioles by nitric oxide-dependent mechanisms and increases blood flow during focal cerebral ischaemia.' siehe das ganze Dokument ---</p>	3
X	<p>INT J CLIN LAB RES (GERMANY), 1991, VOL. 21, NO. 2, PAGE(S) 202-3, AGOSTONI A ET AL 'L-arginine therapy in Raynaud's phenomenon?' siehe das ganze Dokument ---</p>	4
X	<p>N ENGL J MED (UNITED STATES), JAN 9 1992, VOL. 326, NO. 2, PAGE(S) 90-4, RAJFER J ET AL 'Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission.' siehe das ganze Dokument ---</p>	5
P,X	<p>INT J IMPOT RES (ENGLAND), MAR 1994, VOL. 6, NO. 1, PAGE(S) 33-5;DISCUSSION 36, ZORNGIOTTI AW ET AL 'Effect of large doses of the nitric oxide precursor, L-arginine, on erectile dysfunction.' siehe das ganze Dokument ---</p>	5
X	<p>CARDIOSCIENCE (ITALY), SEP 1991, VOL. 2, NO. 3, PAGE(S) 161-5, DONI MG ET AL 'Nitrovasodilators and cGMP inhibit human platelet activation.' siehe Zusammenfassung ---</p>	1-6

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	26TH ANNUAL MEETING OF THE ASN (AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY), BOSTON, MASSACHUSETTS, USA, NOVEMBER 14-17, 1993.; & J AM SOC NEPHROL., VOL. 4, NO. 3, PAGE(S) 960, 1993. RUILOPE L M ET AL 'EFFECT OF IV L ARGININE L-ARG ON RENAL FUNCTION IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS TX TREATED WITH CYCLOSPORINE CYA' siehe Zusammenfassung ----	6
P,X	CIRCULATION (UNITED STATES), APR 1994, VOL. 89, NO. 4, PAGE(S) 1615-23, DREXLER H ET AL 'Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients. Relation to vessel wall morphology.' siehe das ganze Dokument ----	6
X	EP,A,0 441 119 (LEVERE, R.D. ET AL.) 14. August 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	2-4
X	EP,A,0 546 796 (AJINOMOTO CO., INC.) 16. Juni 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	2,3
P,X	DE,A,43 05 881 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO KG) 3. März 1994 siehe das ganze Dokument -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03741

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0441119	14-08-91	US-A- 5217997	08-06-93
EP-A-0546796	16-06-93	JP-A- 5163139	29-06-93
DE-A-4305881	03-03-94	WO-A- 9418966	01-09-94

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.